

**Translation**

PATENT COOPERATION TREATY

**PCT**

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

029/331 397

16G4

Applicant's or agent's file reference 51450AWOM1XX00-P		See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) <b>FOR FURTHER ACTION</b>	
International application No. PCT/DE97/03032	International filing date (day/month/year) 22 December 1997 (22.12.1997)	Priority date (day/month/year) 20 December 1996 (20.12.1996)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/585			
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT			

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

**RECEIVED**

3. This report contains indications relating to the following items:

SEP 22 1999  
TECH CENTER 1600/2900

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☒ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29 May 1998 (29.05.1998)	Date of completion of this report 11 March 1999 (11.03.1999)
Name and mailing address of the IPEA/EP European Patent Office D-80298 Munich, Germany Facsimile No. 49-89-2399-4465	Authorized officer  Telephone No. 49-89-2399-0

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/DE97/03032

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

☐ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-6, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☒ the claims, Nos. 1-13, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/DE 97/03032

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	2 - 8, 11 - 13	YES
	Claims	1, 9, 10	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1 - 13	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1 - 13 (see also Box V, point 4)	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### 1. Reference is made to the following documents:

D1: Harvard Rev. Psychiatr., Vol. 2, No. 5, 1995,  
pages 233 to 245  
D2: EP 0 640 343 A.

#### 2. Novelty pursuant to PCT Article 33(2)

Claims 1, 9 and 10 are not novel under PCT Article 33(2) since D1 (page 234, right-hand column) describes the use of progesterone for treating "PreMenstrual Dysphoric Disorders" (PMDD). The document reports inter alia on natural progesterone which is given during the second half of the menstrual cycle. Administering this gestagen reduces the symptoms of premenstrual disorder (PMD).

Claims 2 to 8 and 11 to 13 are novel within the meaning of PCT Article 33(2).

#### 3. Inventive step pursuant to PCT Article 33(3)

For the following reasons, Claims 2 to 8 and 11 to 13 are not considered inventive under PCT Article

33(3) .

D1, which is regarded as the closest prior art, differs from the subjects of Claims 2 to 8 and 11 to 13 in that:

- 1) the special gestagens are not disclosed (Claim 2);
- 2) the combination with an oestrogen according to Claims 3 to 8 was not previously described; and
- 3) the dosages of the corresponding gestagens and oestrogens (Claims 11 to 13) are not mentioned.

In the light of D1, the problem addressed by the present application can be formulated as the finding of a suitable hormone treatment for premenstrual dysphoric disorders (PMDD).

In the present application this problem is solved in that a suitable gestagen is used alone or in combination with an oestrogen during the luteal phase of the menstrual cycle according to a specific daily dose.

The use according to Claim 2 is not considered inventive since it would be obvious from the teaching of D1 to consider natural and synthetic gestagens for treating PMDD-related symptoms.

Thus, D1, as a general article, assesses various measures for treating premenstrual dysphoric disorders (PMDD), including medical treatment with gestagens (progesterone).

In order to assess the effectiveness of progesterone in PMDD treatment, a total of 19 clinical studies were evaluated. In one study, natural progesterone was administered from day 14 of the menstrual cycle. This treatment reduced the symptoms of premenstrual disorders.

Furthermore, 10 non-placebo controlled studies demonstrated the positive effect of administering progesterone on symptoms such as "oedema, breast pain, weight increase, irritation, anxiety, depression and headache". This disclosure would obviously lead a person skilled in the art to use the conventional, known gestagens according to Claim 2 for treating PMDD.

The combined administering of a gestagen with an oestrogen according to Claims 3 to 8 is likewise considered obvious since the positive effect on PMDD of the corresponding individual components is known from D1.

Thus, in addition to the above-mentioned effect of progesterone, D1 also describes the positive effects of oestrogen (page 235, right-hand column, to page 236, left-hand column) in PMDD treatment. Two double-blind studies showed that subcutaneously or transdermally administered oestradiol improves a number of PMDD-related symptoms, such as depression, for example.

The results of the studies reported on in D1 suggest to a person skilled in the art that PMDD symptoms can be promisingly treated either with gestagens or oestrogens. Owing to this teaching a person skilled in the art would also consider administering a combination of the individual substances described.

Furthermore, D2 describes a combination of oestradiol valerate and cyproterone acetate as an oral contraceptive which can also have a positive effect on premenstrual syndrome symptoms (D2, column 7, lines 7-8, and Claim 1).

Since "premenstrual symptom" can be taken as a general term covering premenstrual somatic and psychic disorders, a person skilled in the art would accordingly also consider previously described therapeutic measures for PMDD alone.

Therefore the teaching of D2 would prompt a person skilled in the art to use the oestrogen and gestagen combination that is conventional in oral contraception in the treatment of psychic symptoms of the premenstrual syndrome PMDD also. This is supported by the teaching of D1, that discloses the positive effect of the individual substances in PMDD treatment.

Indicating suitable daily doses of these substances (Claims 11 to 13) is not considered inventive either since it is a routine measure for a person skilled in the art to evaluate effective doses.

4. The PCT contains no uniform criteria for assessing the industrial applicability of Claims 1 to 13 in their present form. Patentability may also depend on the wording of the claims. The EPO does not, for example, recognize the industrial applicability of claims to the use of a compound in a medical treatment; it does, however, allow claims to the first use of a known compound in a medical treatment or to the use of such a compound to manufacture a

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/DE 97/03032

drug for a new medical treatment.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/DE 97/03032

## VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description did not cite D1 and D2 and it did not briefly outline the relevant prior art contained therein.



20  
T

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

1616

## PCT

REC'D 04 AUG 1999

WIPO PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

09/331397 (Artikel 36 und Regel 70 PCT)

16C3

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51450AWOM1XX00-P	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/DE97/03032	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/12/1997	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 20/12/1996
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/585		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  
Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.



- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

RECEIVED

SEP 20 1999

TECH CENTER 1600/2900

Datum der Einreichung des Antrags 29/05/1998	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.03.99
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. (+49-89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Bevollmächtigter Bediensteter Brunnauer, H Tel. Nr. (+49-89) 2399 8338 

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-6                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-13                    ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,        Seiten:  
☐ Ansprüche,            Nr.:  
☐ Zeichnungen,        Blatt:

3. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

**1. Feststellung**

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	2-8, 11-13
	Nein: Ansprüche	1, 9, 10
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	-----
	Nein: Ansprüche	1-13
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-13 (siehe auch Abschnitt V, 4.)
	Nein: Ansprüche	-----

**2. Unterlagen und Erklärungen**

**siehe Beiblatt**

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/DE97/03032

---

**VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung**

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:

**siehe Beiblatt**

## **Abschnitt V**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: Harvard Rev. Psychiatr. Bd.2, Nr.5, 1995, Seiten 233-245

D2: EP 0 640 343 A

2. Neuheit gemäß Artikel 33(2) PCT

Ansprüche 1, 9 und 10 sind nicht neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT, da Dokument D1 (Seite 234, rechte Spalte) die Verwendung von Progesteron zur Behandlung von "Premenstrual Dysphoric Disorders" (PMDD) beschreibt. So wurde unter anderem von natürlichem Progesteron, das in der zweiten Hälfte des Menstruationszyklus gegeben wurde, berichtet. Die Symptome im Rahmen von "premenstrual disorder" (PMD) wurden durch die Gabe dieses Gestagens reduziert.

Die Ansprüche 2-8 und 11-13 sind neu im Sinne des Artikels 33(2) PCT.

3. Erfinderische Tätigkeit gemäß Artikel 33(3) PCT

Die Ansprüche 2-8 und 11-13 werden aus den folgenden Gründen als nicht erfinderisch im Sinne von Artikel 33(3) PCT erachtet.

Dokument D1, das als nächster Stand der Technik betrachtet wird, unterscheidet sich von den Gegenständen der Ansprüche 2-8 und 11-13 dadurch, daß

- 1) die speziellen Gestagene nicht offenbart sind (Anspruch 2),
- 2) die Kombination mit einem Östrogen gemäß der Ansprüche 3-8 nicht vorbeschrieben ist und
- 3) die Dosierungen der entsprechenden Gestagene und Östrogene (Ansprüche 11-13) nicht genannt sind.

Das zu lösende Problem vorliegender Anmeldung läßt sich in Hinblick auf D1

dahingehend formulieren, eine geeignete hormonelle Therapie von Dysphorien im Rahmen prämenstrueller Störungen (PMDD) zu finden.

In vorliegender Anmeldung wird das Problem dadurch gelöst, ein geeignetes Gestagen alleine oder in Kombination mit einem Östrogen während der lutealen Phase des Menstruationszyklus gemäß definierter Tagesdosis anzuwenden.

Die Verwendung gemäß Anspruch 2 wird als nicht erfinderisch betrachtet, da es die Lehre aus D1 nahe legen würde, natürliche und synthetische Gestagene für die Therapie von PMDD bedingten Symptomen in Betracht zu ziehen.

So bewertet Dokument D1 in Form eines Übersichtsartikels unterschiedliche Behandlungsmaßnahmen von "Premenstrual Dysphoric Disorders" (PMDD), unter anderem auch die medikamentöse Therapie mit Gestagenen (Progesteron).

Zur Bewertung der Wirksamkeit von Progesteron in der Therapie von PMDD wurden insgesamt 19 klinische Studien ausgewertet. In einer Studie wurde natürliches Progesteron ab dem Tag 14 des Menstruationszyklus gegeben. Die Symptome im Rahmen von prämenstruellen Störungen wurden durch diese Behandlung reduziert.

Ferner wurde in 10 nicht-placebo kontrollierten Studien die positive Beeinflussung der Symptome "Ödeme, Schmerzen der Brust, Gewichtszunahme, Irritiertheit, Angstgefühl, Depression und Kopfschmerzen" durch die Gabe von Progesteron gezeigt. Diese Offenbarung würde den Fachmann offensichtlich dazu leiten, die üblichen und bekannten Gestagene gemäß Anspruch 2 für die Therapie der PMDD zu verwenden.

Die kombinierte Gabe eines Gestagens mit einem Östrogen gemäß der Ansprüche 3-8 wird ebenfalls als naheliegend erachtet, da die positive Beeinflussung der PMDD der entsprechenden Einzelkomponenten aus D1 bekannt ist.

So beschreibt D1 neben oben genannter Wirkung von Progesteron auch die positiven Effekte von Östrogen (Seite 235, rechte Spalte - Seite 136, linke Spalte) in der Therapie der PMDD. Subcutan - oder transdermal verabreichtes Estradiol zeigte in zwei doppelblind durchgeführten Studien die Besserung einer Reihe von

PMDD bedingten Symptomen, wie beispielsweise Depression.

Die in D1 referierten Studienergebnisse geben dem Fachmann Hinweise auf eine erfolgsversprechende Therapie der Symptome von PMDD mit entweder Gestagenen oder Östrogenen. Durch diese Lehre würde der Fachmann auch die kombinierte Gabe der beschriebenen Einzelsubstanzen in Betracht ziehen.

Ferner wird in D2 eine Kombination bestehend aus Oestradiolvalerat und Cyproteronacetat als orales Kontrazeptivum beschrieben, das auch die Symptome im Rahmen des prämenstruellen Syndroms positiv zu beeinflussen vermag (D2, Spalte 7, Zeile 7-8 und Anspruch 1).

Da das "prämenstruelle Syndrom" als Oberbegriff für prämenstruelle somatische und psychische Störungen zu verstehen ist, würde der Fachmann entsprechend vorbeschriebene therapeutische Maßnahmen auch für die PMDD alleine in Betracht ziehen.

Der Fachmann würde also durch die Lehre aus D2 dazu geführt werden, die in der oralen Kontrazeption übliche Kombination von Östrogen und Gestagen auch in der Therapie von psychischen Symptomen des prämenstruellen Syndroms, der PMDD, einzusetzen. Dies wird durch die Lehre aus D1, das die positive Wirkung der jeweiligen Einzelsubstanzen in der Therapie der PMDD offenbart, unterstützt.

Die Angabe von geeigneten Tagesdosierungen genannter Substanzen (Ansprüche 11-13) wird ebenfalls als nicht erfinderisch erachtet, da es für den Fachmann eine übliche Routinemaßnahme darstellt, wirksame Dosierungen zu evaluieren.

4. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der vorliegenden Ansprüche 1-13 gewerblich anwendbar sind, enthält der PCT keine eindeutigen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für

eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

### **Abschnitt VII**

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in den Dokumenten D1-D2 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch diese Dokumente angegeben.